



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 195 47 958 A 1

⑤① Int. Cl.⁶:
C 07 H 19/02
C 07 H 1/00
A 61 K 31/70

②① Aktenzeichen: 195 47 958.0
②② Anmeldetag: 21. 12. 95
②③ Offenlegungstag: 27. 6. 96

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①
23.12.94 GB 9426075

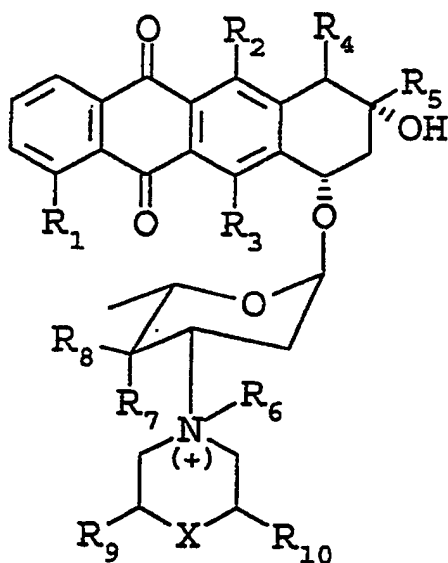
⑦① Anmelder:
Pharmacia S.p.A., Mailand/Milano, IT

⑦④ Vertreter:
Hoffmann, Eitle & Partner Patent- und
Rechtsanwälte, 81925 München

⑦② Erfinder:
Caruso, Michele, Mailand/Milano, IT; Bargiotti,
Alberto, Mailand/Milano, IT; Geroni, Cristina,
Mailand/Milano, IT; Suarato, Antonino,
Mailand/Milano, IT

⑥④ Anthracyclin-Derivate

⑤⑦ Diese Erfindung beschreibt ein Anthracyclinanalogon der
Formel A



thoxy-Gruppe; R_5 eine Gruppe der Formel COCH_3 , COCH_2OH , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ oder $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$; R_6 ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxy-Gruppe; R_7 und R_8 jeweils Wasserstoffatom sind oder worin eines von R_7 und R_8 eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom oder die Gruppe OSO_2CH_3 und das andere ein Wasserstoffatom ist; worin X ein Sauerstoffatom oder $-\text{CH}_2-$; R_9 und R_{10} jeweils Wasserstoffatom sind oder eines von R_9 und R_{10} ein Wasserstoffatom und das andere eine Hydroxy-Gruppe oder die Gruppe $\text{O}(\text{CO})_n R_{11}$ ist, worin R_{11} eine C_1 - C_8 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- oder Phenyl- C_1 - C_6 -alkyl-Gruppe und n 0 oder 1 sind, oder worin eines von R_9 und R_{10} die Gruppe $\text{O}(\text{CO})_n R_{11}$ wie oben definiert und das andere eine Methyl- oder Hydroxymethyl-Gruppe ist; oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon. Ebenso beschreibt diese Erfindung ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung sowie deren Verwendung zur Behandlung von Tumoren.

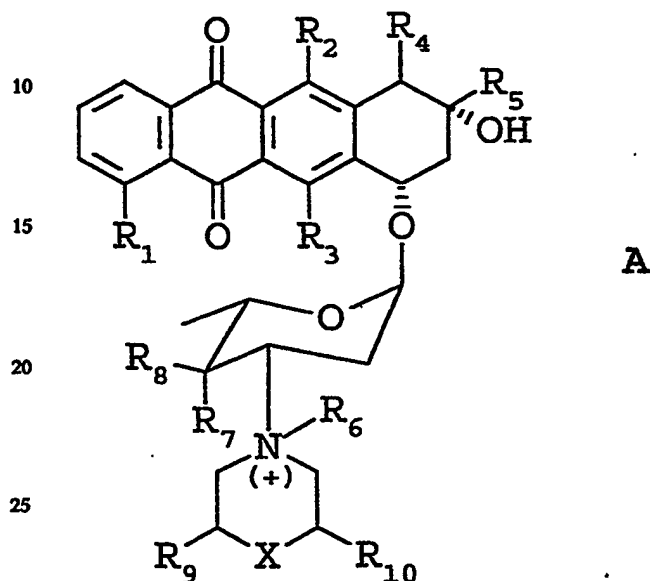
195 47 958 A 1

worin R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy- oder Methyl-Gruppe; R_2 und R_3 jeweils Wasserstoffatom sind

Beschreibung

Diese Erfindung betrifft neue Anthracyclinanaloga, die eine Antitumor-Aktivität aufweisen, ein Verfahren zu deren Herstellung und pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese enthalten.

5 Diese Erfindung stellt eine Verbindung zur Verfügung, die ein Anthracyclinanalogon der Formel A ist,



30 worin R₁ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy- oder Methoxy-Gruppe; R₂ und R₃ beide Hydroxy-Gruppen sind oder eines von R₂ oder R₃ eine Hydroxy-Gruppe und das andere ein Wasserstoffatom; R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy- oder Carbomethoxy-Gruppe ist; R₅ eine Gruppe der Formel COCH₃, COCH₂OH, CH₂CH₃, CH(OH)CH₃ oder CH(OH)CH₂OH; R₆ ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxy-Gruppe; R₇ und R₈ jeweils Wasserstoffatome sind oder worin eines von R₇ und R₈ eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom oder die Gruppe OSO₂CH₃ und das andere ein Wasserstoffatom ist; X ein Sauerstoffatom oder —CH₂—; R₉ und R₁₀ jeweils Wasserstoffatom sind oder eines von R₉ und R₁₀ ein Wasserstoffatom und das andere eine Hydroxy-Gruppe oder die Gruppe O(CO)_nR₁₁ ist, worin R₁₁ eine C₁—C₈-Alkyl-, C₃—C₈-Cycloalkyl- oder Phenyl-C₁—C₆-alkyl-Gruppe und n 0 oder 1 ist, oder worin eines von R₉ und R₁₀ die Gruppe O(CO)_nR₁₁ wie oben definiert und das andere eine Methyl- oder Hydroxymethyl-Gruppe ist; oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

In dieser Beschreibung kann die Kohlenwasserstoff-Kette der Alkyl-, Alkoxy- und Acyloxy-Gruppen eine geradkettige oder verzweigte Kette sein.

Bevorzugt ist C₁—C₈-Alkyl Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, t-Butyl, sek-Butyl oder n-Pentyl.

Bevorzugt ist C₃—C₈-Cycloalkyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

45 Bevorzugt ist Phenyl-C₁—C₆-alkyl Benzyl, Phenylpropyl oder Phenylbutyl.

Bevorzugte Ionen von pharmazeutisch akzeptablen Salz-Derivaten entsprechend dieser Erfindung sind solche, die sich von pharmazeutisch akzeptablen Säuren, sowohl anorganischen wie Salzsäure, als auch organischen Säuren wie Essigsäure, Methansulfonsäure oder Ethansulfonsäure ableiten.

Diese Erfindung umfaßt alle möglichen Stereoisomeren ebenso wie deren racemischen oder optisch aktiven Mischungen. In diesem Fall bedeuten (S) und (R) die Konfiguration eines substituierten Kohlenstoffatoms.

50 Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen entsprechend dieser Erfindung sind die Verbindungen der Formel A, worin R₆ Sauerstoff oder Hydroxy, mehr bevorzugt Hydroxy, X Sauerstoff oder CH₂, mehr bevorzugt Sauerstoff, und R₁ Wasserstoff oder Methoxy, R₂ und R₃ jeweils Hydroxy, R₄ Wasserstoff, R₅ eine Gruppe der Formel COCH₃, COCH₂OH oder COCH(OH)CH₂OH, R₉ und R₁₀ jeweils Wasserstoffatome sind oder eines von R₉ und R₁₀ Wasserstoff und das andere Methoxy ist, bevorzugt in der optisch aktiven Konfiguration (S) oder (R), und worin R₇ Hydroxy und R₈ Wasserstoff sind.

Beispiele von spezifisch bevorzugten Verbindungen dieser Erfindung sind:

(A1): 3'-Deamino-3'[2(S)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-oxid

[R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₂OH, R₆ = O, R₉ = H, R₁₀ = (S)OCH₃, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]

60 (A2): 3'-Deamino-3'[2(S)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-hydroxidchlorid

[R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₂OH, R₆ = OH, R₉ = H, R₁₀ = (S)OCH₃, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]

(A3): 3'-Deamino-3'[2(R)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-oxid

[R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₂OH, R₆ = O, R₉ = H, R₁₀ = (R)OCH₃, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]

(A4): 3'-Deamino-3'[2(R)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-hydroxidchlorid

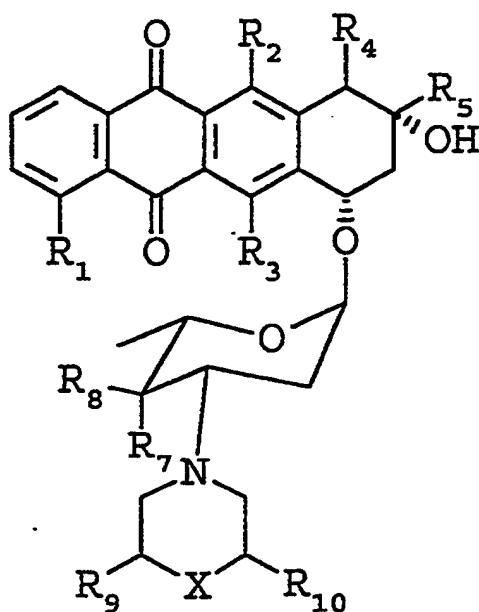
65 [R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₂OH, R₆ = OH, R₉ = H, R₁₀ = (R)OCH₃, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]

(A5): 4-Demethoxy-3'-deamino-3'[2(S)-methoxy-4-morpholinyl]-daunorubicin-N-oxid

[R₁ = H, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₃, R₆ = O, R₉ = H, R₁₀ = (S)OCH₃, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]

- [R₁ = H, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₃, R₆ = OH, R₉ = H, R₁₀ = (S)OCH₃, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]
 (A7): 4-Demethoxy-3'-deamino-3'[2(R)-methoxy-4-morpholinyl]-daunorubicin-N-oxid
 [R₁ = H, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₃, R₆ = O, R₉ = H, R₁₀ = (R)OCH₃, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]
 (A8): 4-Demethoxy-3'-deamino-3'[2(R)-methoxy-4-morpholinyl]-daunorubicin-N-hydroxidchlorid
 [R₁ = H, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₃, R₆ = OH, R₉ = H, R₁₀ = (R)OCH₃, X = O, R₇ = OH, R₈ = H] 5
 (A9): 3'-Deamino-3[4-morpholinyl]-doxorubicin-N-oxid
 [R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₂OH, R₆ = O, R₉ = R₁₀ = H, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]
 (A10): 3'-Deamino-3[4-morpholinyl]-doxorubicin-N-hydroxid
 [R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₂OH, R₆ = OH, R₉ = R₁₀ = H, X = O, R₇ = OH, R₈ = H] 10
 (A11): 13-Dihydro-3'-deamino-3[2-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-oxid
 [R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = CH(OH)CH₂OH, R₆ = O, R₉ = H, R₁₀ = OCH₃, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]
 (A12): 13-Dihydro-3'-deamino-3[2-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-hydroxychlorid
 [R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = CH(OH)CH₂OH, R₆ = OH, R₉ = H, R₁₀ = OCH₃, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]
 (A13): 3'-Deamino-3[piperidin]-doxorubicin-N-oxid
 [R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₂OH, R₆ = O, R₉ = R₁₀ = H, X = CH₂, R₇ = OH, R₈ = H] 15
 (A14): 3'-Deamino-3[piperidin]-doxorubicin-N-hydroxychlorid
 [R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₂OH, R₆ = OH, R₉ = R₁₀ = H, X = CH₂, R₇ = OH, R₈ = H]
 Anthracyclin-N-oxide der Formel A (R₆ = O) können durch ein Verfahren hergestellt werden, das die folgenden Schritte umfaßt:

i) Reaktion einer Verbindung der Formel B



worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ und X wie oben definiert sind, mit einer Peroxid-Verbindung.

Anthracyclin-N-hydroxide der Formel A (R₆ = OH) können durch (ii) Reaktion des resultierenden N-Oxid-Derivates der Formel A mit einer organischen oder anorganischen Säure hergestellt werden.

Z.B. umfaßt ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung von Anthracyclin-N-oxiden der Formel A die Behandlung einer Verbindung der Formel B wie sie zuvor definiert wurde, in der Form einer freien Base, in einem organischen apolaren Lösungsmittel wie Aceton mit einer Peroxid-Verbindung wie Dimethyldioxiran bei einer Temperatur von -40°C bis -10°C, vorzugsweise bei -30°C, für eine Dauer von 5 bis 30 min, die anschließende Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und die Reinigung des resultierenden N-Oxid-Derivates, z. B. durch Flash-Chromatographie auf Silicagel.

Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung von Anthracyclin-N-hydroxid der Formel A umfaßt die Behandlung des Anthracyclin-N-oxides, aufgelöst in einem organischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid, mit einer wasserfreien Säure, vorzugsweise wasserfreiem Wasserstoffchlorid, bei einer Temperatur von -10°C bis 0°C, vorzugsweise -5°C.

Dimethyldioxiran kann hergestellt werden, wie es in J. Org. Chem., 1987, Bd. 52, 2800-2803 beschrieben ist. Es sollte beachtet werden, daß die Verwendung von Dimethyldioxiran die Bildung von Anthracyclin-N-oxid ohne Bildung von Nebenprodukten ermöglicht. Zusätzlich wird dieses Reagens leicht unter vermindertem Druck von der Reaktionsmischung getrennt.

Die Ausgangsanthracycline, nämlich Morpholin- oder Morpholinring-substituierte oder Piperidin-Derivate der Formel B sind in der Literatur bekannt, vgl. Bioactive Molecules Bd. 6, herausgegeben von J. W. Lown (Elsevier 1988). Bevorzugte Ausgangsverbindungen sind:

(R1): 3'-Deamino-3[2(S)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin

[R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₂OH, R₉ = H, R₁₀ = (R)OCH₃, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]

(B3): 4-Demethoxy-3'-deamino-3'[2(S)-methoxy-4-morpholinyl]-daunorubicin

[R₁ = H, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₃, R₉ = H, R₁₀ = (S)OCH₃, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]

(B4): 4-Demethoxy-3'-deamino-3'[2(R)-methoxy-4-morpholinyl]-daunorubicin

5 [R₁ = H, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₃, R₉ = H, R₁₀ = (R)OCH₃, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]

(B5): 3'-Deamino-3'[4-morpholinyl]-doxorubicin

[R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₂OH, R₉ = R₁₀ = H, X = O, R₇ = OH, R₈ = H]

(B6): 13-Dihydro-3'-deamino-3'[2-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin

(B7): 3'-Deamino-3'[piperidin]-doxorubicin

10 [R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H, R₅ = COCH₂OH, R₉ = R₁₀ = H, X = CH₂, R₇ = OH, R₈ = H]

Die neuen Anthracyclin-Derivate dieser Erfindung sind wasserlöslich, ebenfalls in der Form eines N-Oxides. Während die N-Oxid-Derivate der Formel A (R₆ = O) cytotoxische Aktivität auf Tumorzellen ähnlich wie bei den Ausgangs-Anthracyclinen der Formel B zeigen, sind überraschenderweise die entsprechenden N-Hydroxid-Derivate A (R₆ = OH) 10 bis 100fach stärker in ihrer Wirkung als die entsprechend N-Oxide.

15 Diese Erfindung stellt ebenfalls eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, umfassend ein pharmazeutisch akzeptables Verdünnungsmittel oder Träger und als einen aktiven Bestandteil ein Anthracyclin-analogon der Formel A oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

Geeignete Verabreichungsrouten umfassen die parenterale Verabreichung. Für die parenterale Verabreichung kann eine flüssige Formulierung unter Verwendung der aktiven Verbindung und eines sterilen Verdünnungsmittels oder Trägers hergestellt werden, der die aktive Verbindung entweder auflöst oder eine Suspension dafür schafft. Die parenterale Formulierung kann in der Form eines sterilen Feststoffes für die Rekonstitution vor der Verabreichung mit einem geeigneten Vehikel wie physiologische Kochsalzlösung, sterilem Wasser oder einem anderen sterilen Vehikel hergestellt werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Verfahren zur Behandlung des menschlichen und tierischen Körpers durch Therapie nützlich. Sie sind als Antitumormittel, insbesondere bei der Behandlung von Leukämie oder Colonadenocarcinom nützlich. Eine therapeutisch wirksame Menge wird einem Patienten mit einem Tumor verabreicht, um den Zustand des Patienten zu lindern oder zu verbessern. Eine Menge, die zur Inhibition des Wachstums des Tumors ausreichend ist, kann verabreicht werden. Die zu verabreichende Dosis kann unter Verwendung bekannter Dosierungsbereiche für Doxorubicin und Daunorubicin sichergestellt werden, die unter Bezugnahme auf die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen bei in vitro und in vivo Antitumortests modifiziert werden. Geeignete Dosierungen liegen im allgemeinen in dem Bereich von 1 bis 200 mg/m² Körperoberfläche, bevorzugt 1 bis 100 mg/m² in Abhängigkeit von der Natur und der Ernstheit der Erkrankung, die behandelt wird, und dem allgemeinen Zustand des Patienten.

Die folgenden Beispiele erläutern diese Erfindung weiter.

35

Beispiel 1

3'-Deamino-3'[2(S)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-oxid (A1)

40 3'-Deamino-3'[2(S)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin (B1: 0,44 g, 0,6 mmol) wird in wasserfreiem Aceton (20 ml) bei -30°C aufgelöst und mit einer 0,1 M Lösung aus Dimethyldioxiran in Aceton (10 ml) 30 min lang behandelt. Dann wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck konzentriert, und das rohe Material wird auf Silicagel unter Verwendung einer Mischung aus Methylenchlorid und Methanol (90 : 10, bezogen auf das Volumen) als ein Elutionssystem flash-chromatographiert, unter Erhalt der Zielverbindung A1 (0,36 g).

45 TLC auf Kieselgel-Platte F254 (Merck), Elutionssystem:

Methylenchlorid, Methanol, Essigsäure, Wasser (30 : 4 : 1 : 0,5, bezogen auf das Volumen) Rf:0,6.

Beispiel 2

3'-Deamino-3'[2(S)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-hydroxidchlorid (A2)

50 Die Verbindung A1 (0,18 g, 0,22 mmol), hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben, wird wasserfreiem Methylenchlorid (5 ml) bei 0°C aufgelöst und mit einer äquivalenten Menge einer 0,1 M methanolischen Lösung von wasserfreiem Chlorwasserstoff versetzt. Die Zielverbindung (A2, 0,22 g) wird durch Zugabe einer Mischung aus Ethylether und Petrolether (100 ml) ausgefällt.

55 TLC auf Kieselgel-Platte F254 (Merck), Elutionssystem:

Methylenchlorid, Methanol, Essigsäure, Wasser (30 : 4 : 1 : 0,5, bezogen auf das Volumen) Rf:0,6.

Beispiel 3

60

3'-Deamino-3'[2(R)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-oxid (A3)

Die Verbindung A3 aus 3'-Deamino-3'[2(R)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin (B2) entsprechend der gleichen Vorgehensweise wie bei Beispiel 1 hergestellt.

65 TLC auf Kieselgel-Platte F254 (Merck), Elutionssystem:

Methylenchlorid, Methanol, Essigsäure, Wasser (30 : 4 : 1 : 0,5, bezogen auf das Volumen) Rf:0,63.

Beispiel 4

3'-Deamino-3'[(2R)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-hydroxidchlorid (A4)

Die Verbindung A4 wird aus der Verbindung A3, die wie in Beispiel 3 beschrieben hergestellt ist, entsprechend der gleichen Vorgehensweise wie bei Beispiel 2 hergestellt. TLC auf Kieselgel-Platte F254 (Merck), Elutionssystem: Methylenchlorid, Methanol, Essigsäure, Wasser (30 : 4 : 1 : 0,5, bezogen auf das Volumen) Rf:0,63. 5

Beispiel 5

4-Demethoxy-3'-deamino-3'[(2S)-methoxy-4-morpholinyl]-daunorubicin-N-oxid (A5)

Die Verbindung A5 wird aus 4-Demethoxy-3'-deamino-3'[(2S)-methoxy-4-morpholinyl] (B3) entsprechend der gleichen Vorgehensweise wie bei Beispiel 1 hergestellt. TLC auf Kieselgel-Platte F254 (Merck), Elutionssystem: Methylenchlorid, Methanol (20 : 1, bezogen auf das Volumen) Rf:0,28. 10 15

Beispiel 6

4-Demethoxy-3'-deamino-3'[(2S)-methoxy-4-morpholinyl]-daunorubicin-N-hydroxidchlorid (A6)

Die Verbindung A6 wird aus der Verbindung A5, hergestellt wie in Beispiel 5 beschrieben, entsprechend der gleichen Vorgehensweise wie in Beispiel 2 hergestellt. TLC auf Kieselgel-Platte F254 (Merck), Elutionssystem: Methylenchlorid, Methanol (20 : 1, bezogen auf das Volumen) Rf:0,28. 20 25

Beispiel 7

3'-Deamino-3'[(4-morpholinyl)-doxorubicin-N-oxid (A9)

Die Verbindung A9 wird aus 3'-Deamino-3'[(4-morpholinyl)-doxorubicin (B5) entsprechend der gleichen Vorgehensweise wie bei Beispiel 1 hergestellt. TLC auf Kieselgel-Platte F254 (Merck), Elutionssystem: Methylenchlorid, Methanol, Essigsäure, Wasser (30 : 4 : 1 : 0,5, bezogen auf das Volumen) Rf:0,37. 30

Beispiel 8

3'-Deamino-3'[(4-morpholinyl)-doxorubicin-N-hydroxid (A10)

Die Verbindung A10 wird aus der Verbindung A9, die wie in Beispiel 7 beschrieben hergestellt ist, entsprechend der gleichen Vorgehensweise wie bei Beispiel 2 hergestellt. TLC auf Kieselgel-Platte F254 (Merck), Elutionssystem: Methylenchlorid, Methanol, Essigsäure, Wasser (30 : 4 : 1 : 0,5, bezogen auf das Volumen) Rf:0,37. 35 40

Biologische Aktivität

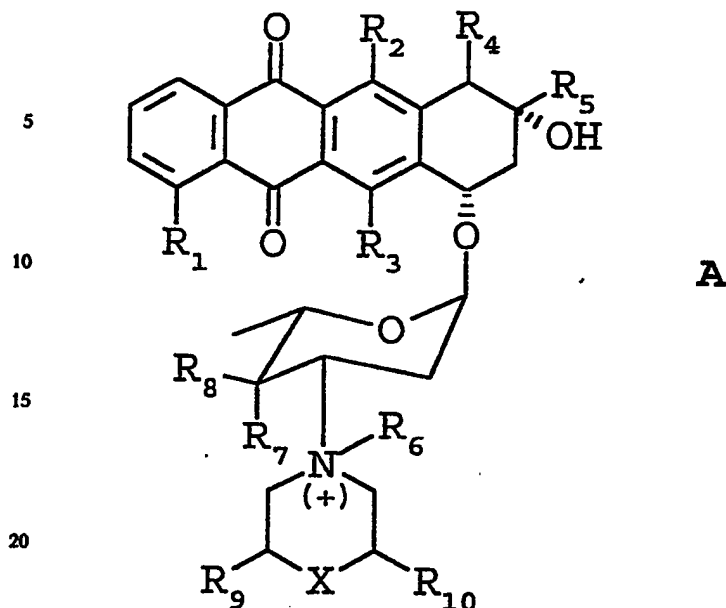
3'-Deamino-3'[(2S)-methoxy-4-morpholinyl]doxorubicin-N-oxid (A1) und 3'-Deamino-3'[(2S)-methoxy-4-morpholinyl]doxorubicin-N-hydroxid (A2) wurden in vitro auf L1210, 48stündige Behandlung, im Vergleich mit 3'-Deamino-3'[(2S)-methoxy-4-morpholinyl]doxorubicin (B1) untersucht. Die zytotoxische Aktivität wird als IC₅₀ angegeben, die Konzentration, die 50% der Koloniebildung inhibiert, wird von Konzentrationsantwortkurven berechnet. Es wurde festgestellt, daß das N-Hydroxy-Derivat der Formel (A2) 20mal stärker war als die Ausgangsverbindung B1 (Tabelle 1). 45 50

Tabelle 1

In vitro cytotoxische Aktivität (IC₅₀) von 3'-Deamino-3'[(2S)-methoxy-4-morpholinyl]doxorubicin-N-oxid (A1) und 3'-Deamino-3'[(2S)-methoxy-4-morpholinyl]doxorubicin-N-hydroxid (A2) auf L1210-Zellen im Vergleich mit 3'-Deamino-3'[(2S)-methoxy-4-morpholinyl]doxorubicin (B1) 55

Verbindung	IC ₅₀ (ng/ml)
A1	5,43
A2	0,36
B1	7,62

Kolonie-Assay: 48stündige Behandlung. 60 65



25 worin R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy- oder Methoxy-Gruppe; R_2 und R_3 jeweils Hydroxy-Gruppen sind oder eines von R_2 und R_3 eine Hydroxy-Gruppe und das andere ein Wasserstoffatom ist; R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy- oder Carbomethoxy-Gruppe; R_5 eine Gruppe der Formel COCH_3 , COCH_2OH , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ oder $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$; R_6 ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxy-Gruppe; R_7 und R_8 jeweils Wasserstoffatom sind oder worin eines von R_7 und R_8 eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom oder die Gruppe OSO_2CH_3 und das andere ein Wasserstoffatom ist; worin X ein Sauerstoffatom oder $-\text{CH}_2-$; R_9 und R_{10} jeweils Wasserstoffatom sind oder eines von R_9 und R_{10} ein Wasserstoffatom und das andere eine Hydroxy-Gruppe oder die Gruppe $\text{O}(\text{CO})_n\text{R}_{11}$ ist, worin R_{11} eine C_1-C_8 -Alkyl-, C_3-C_8 -Cycloalkyl- oder Phenyl- C_1-C_6 -alkyl-Gruppe und n 0 oder 1 sind, oder worin eines von R_9 und R_{10} die Gruppe $\text{O}(\text{CO})_n\text{R}_{11}$ wie oben definiert und das andere eine Methyl- oder Hydroxymethyl-Gruppe ist; oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

30 2. Anthracyclinanalogon nach Anspruch 1, worin R_6 eine Hydroxy-Gruppe ist.

3. Anthracyclinanalogon nach Anspruch 1 oder 2, worin X ein Sauerstoffatom ist.

4. Anthracyclinanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R_1 Wasserstoff oder Methoxy, R_2 und R_3 jeweils Hydroxy, R_4 Wasserstoff, R_5 eine Gruppe der Formel COCH_3 , COCH_2OH oder $\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ und R_9 und R_{10} jeweils Wasserstoffatome sind.

5. Anthracyclinanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R_7 eine Hydroxy-Gruppe und R_8 ein Wasserstoffatom sind.

6. Anthracyclinanalogon nach Anspruch 1, das

45 3'-Deamino-3'[(2S)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-oxid,

3'-Deamino-3'[(2S)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-hydroxidchlorid,

3'-Deamino-3'[(2R)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-oxid,

3'-Deamino-3'[(2R)-methoxy-4-morpholinyl]-doxorubicin-N-hydroxidchlorid,

4-Demethoxy-3'-deamino-3'[(2S)-methoxy-4-morpholinyl]-daunorubicin-N-oxid,

4-Demethoxy-3'-deamino-3'[(2S)-methoxy-4-morpholinyl]-daunorubicin-N-hydroxidchlorid,

50 4-Demethoxy-3'-deamino-3'[(2R)-methoxy-4-morpholinyl]-daunorubicin-N-oxid,

4-Demethoxy-3'-deamino-3'[(2R)-methoxy-4-morpholinyl]-daunorubicin-N-hydroxidchlorid,

3'-Deamino-3'[(4-morpholinyl)-doxorubicin-N-oxid,

3'-Deamino-3'[(4-morpholinyl)-doxorubicin-N-hydroxid,

13-Dihydro-3'-deamino-3'[(2-methoxy-4-morpholinyl)-doxorubicin-N-oxid,

55 13-Dihydro-3'-deamino-3'[(2-methoxy-4-morpholinyl)-doxorubicin-N-hydroxychlorid,

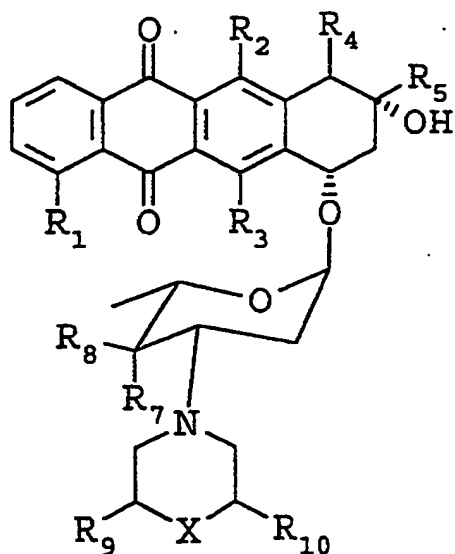
3'-Deamino-3'[(piperidin)-doxorubicin-N-oxid oder

3'-Deamino-3'[(piperidin)-doxorubicin-N-hydroxychlorid ist.

7. Anthracyclinanalogon nach einem der vorhergehenden Ansprüche, das in der Form seines Hydrochlorid-salzes vorliegt.

8. Verfahren zur Herstellung eines Anthracyclinanalogons der Formel A oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definiert, umfassend die folgenden Schritte:

(a) Reaktion einer Verbindung der Formel B mit einer Peroxid-Verbindung



B

worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ und X wie in Anspruch 1 definiert sind, und, falls gewünscht

(b) Behandlung des resultierenden N-Oxides mit einer organischen oder anorganischen Säure und, falls gewünscht,

(c) Umwandlung des Anthracyclinanalogs der Formel A, das somit erhalten ist, in ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

9. Verfahren nach Anspruch 8, worin der Schritt (a) in einem organischen, apolaren Lösungsmittel durchgeführt wird und die Peroxid-Verbindung Dimethyldioxiran ist.

10. Verfahren nach Anspruch 9, worin das organische apolare Lösungsmittel Aceton ist.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, worin der Schritt (a) bei einer Temperatur von -40°C bis -10°C für 5 bis 30 min durchgeführt wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, worin der Schritt (b) in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt wird und die Säure wasserfreies Wasserstoffchlorid ist.

13. Verfahren nach Anspruch 12, worin das organische Lösungsmittel Methylenchlorid ist.

14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, das bei einer Temperatur von -10°C bis 0°C durchgeführt wird.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein pharmazeutisch akzeptables Verdünnungsmittel oder Träger und als einen aktiven Bestandteil ein Anthracyclinanalogon der Formel A oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert.

16. Anthracyclinanalogon der Formel A oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers durch Therapie.

17. Anthracyclinanalogon der Formel A oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung als Antitumormittel.

18. Verwendung eines Anthracyclinanalogs der Formel A oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Behandlung eines Tumors.

- Leerseite -